

L1 ANSWER 1 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006
STN

THE THOMSON CORP on

AN 1997-148760 [14] WPINDEX

DNC C1997-047491 [14]

DNN N1997-122943 [14]

TI Fasgil hydrochloride injection agent - comprises aq. fasgil hydrochloride
soln. filled in container having specific light transmittance

DC B02; P33

PA (ASAHI-C) ASAHI KASEI KOGYO KK

CYC 1

PI JP 09024085 A 19970128 (199714)* JA 6[5] A61J001-06 <--

ADT JP 09024085 A ***JP 1995-175010 19950711***

PRAI JP 1995-175010 19950711

IC ICM A61J001-06

ICS A61K031-55; A61K009-08

ICA C07D401-12

AB JP 09024085 A UPAB: 20050515

Injection agent comprises aq. fasgil hydrochloride soln. filled in a
container having a light transmittance of up to 10% at 350 nm.

ADVANTAGE - The container prevents deterioration of the aq. soln. -

In an example, 30g fasgil hydrochloride and 16g NaCl were dissolved in
2000ml water and filtered germfree to prepare 2000ml aq. soln. of fasgil
hydrochloride for injection. It was filled in 2ml glass ampoules contg.
0.5% iron oxide and 2.8% titanium oxide and the ampoule was sealed to
prepare 500 ampoules of the injection agent. The light transmittance was
4% at 350 nm. The light stability of the content was measured by using a
fluorescent light of 3000 Lux at a rate of 900 thousands Lux.hr. The light
transmittance at 400 nm was 100.2% compared to 72.2% for a control using a
container having a light transmittance of 80% at 350 nm.

MC CPI: B11-C06; B12-M06

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-24085

(43) 公開日 平成9年(1997)1月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 J 1/06			A 6 1 J 1/06	Z
A 6 1 K 9/08			A 6 1 K 9/08	F
31/55	A A M		31/55	A A M
// C 0 7 D 401/12	2 4 3		C 0 7 D 401/12	2 4 3

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平7-175010

(22) 出願日 平成7年(1995)7月11日

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 山田 仁

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭
化成工業株式会社内

(72) 発明者 鶴ヶ谷 守行

北海道白老郡白老町緑町724番地の1 旭
化成工業株式会社内

(72) 発明者 平松 恵子

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭
化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 塩酸ファスジル注射剤

(57) 【要約】

【構成】 波長350nmの光の透過率が10%以下である容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤。

【効果】 波長350nmの光の透過率が10%以下である容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤は、120万Lux・hr(3000Luxの光を連続400時間照射)の光に対しても塩酸ファスジル注射用水溶液の変化を防止でき、安定化された塩酸ファスジル注射剤を得ることができた。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 波長 350 nm の光の透過率が 10% 以下である容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤。

【請求項 2】 容器が、波長 350 nm の光の透過率が 10% 以下である着色性アンプルである請求項 1 記載の水溶液注射剤。

【請求項 3】 容器が、波長 350 nm の光の透過率が 10% 以下である被覆材で被覆されたアンプル、バイアルまたはシリンジである請求項 1 記載の水溶液注射剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光安定性が良好な塩酸ファスジル水溶液注射剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 塩酸ファスジルは脳組織の機能、状態の障害及びそれに伴う症状、後遺症を予防、改善し、もしくは当該障害の進行を穏やかにする薬剤として有望であり、特に、脳代謝機能の変化と関連する脳機能障害の予防、改善、さらには、脳細胞の壊死、脱落と関連する脳機能障害の予防、改善にも有望な薬物として開発されている。

【0003】 本薬物は経口投与剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の形態で、また、非経口投与剤としては水溶液アンプル剤の形態で医薬品として製造できる。これらの製剤化例としては特開平 2-256617 号公報の実施例 7 で示され、(2) 無菌注射剤の項では 2 ml アンプル剤の調製例が示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、そのような塩酸ファスジルアンプル剤は光安定性が不良で、太陽光さらには蛍光灯の 3000 ルックス程度の光によっても徐々に内容液が褐色に変化することが判明した。この光による変化を防止するため、塩酸ファスジルアンプル剤を光が全く透過しない容器に収納して商品化することも考えられるが、製造の手間やコスト高となり、また、中身が全く見えないということから、製品検査さらにユーザーの内容物確認に支障をきたしてしまう。

【0005】 そこで本発明者らは、塩酸ファスジル水溶液注射剤の光に対する安定性を確保し、さらに内容液等が確認できる商品を提供することを課題として鋭意研究した。

【0006】

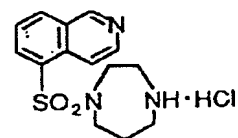
【課題を解決するための手段】 発明者らは、塩酸ファスジルの光変化に関する調査研究や、多くの光遮光剤の性能を調査した。その結果、治療薬として適切な塩酸ファスジル水溶液が、紫外線の照射を受けると塩酸ファスジル自体の分解は極めてわずかであるが、水溶液が茶褐色に変化してしまうことが判明した。そこでガラス成分を変えたアンプルや光遮光フィルムを用いてさらに調査研究を進めた結果、波長 350 nm の光の透過を 90% 制

限する波長 350 nm の透過率が 10% 以下であるガラス容器や遮光剤を設けた容器が有効に塩酸ファスジルの光による変化を防止し、また、そのような波長の紫外線を遮光すれば、光安定性の目安となる 120 万 Lux・hr (3000 Lux の光を連続 400 時間照射) の光に対しても塩酸ファスジル注射用水溶液の変化を防止できることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】 即ち本発明は、波長 350 nm の透過率が 10% 以下である容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤である。本発明における塩酸ファスジルは下記の構造式

【0008】

【化 1】



【0009】 で表され、元素分析 $C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot HCl$ で、分子量 327.83 からなる化合物であって、脳組織の機能、状態の障害及びそれに伴う症状、後遺症を予防、改善し、もしくは当該障害の進行を穏やかにする薬物であり、その製造方法は特開平 6-340659 号公報に示されている。通常塩酸ファスジルの注射用水溶液は、有効成分である塩酸ファスジルを治療に適切な濃度である 1~100 mg/ml の水溶液とし、例えば 1 回投与用量として 10~60 mg を使用すればよく、これに好ましくは等張化として塩化ナトリウム等の塩類やブドウ糖等の糖類を適宜添加して調製される。さらに必要に応じてリン酸塩等の pH 緩衝剤、フェノール等の無痛化剤等を添加して調製してもよい。

【0010】 次にこの注射用水溶液は通常ろ過等の除菌処理され、アンプル、バイアルまたはプレフィルドシリンジ（あらかじめ薬液が充填されたシリンジ）等の容器に充填され、必要に応じてさらに加熱滅菌等の処理が施される。一方、本発明の波長 350 nm の透過率が 10% 以下である容器としては、例えば素材がガラスであれば、通常アンプル等のガラス容器は珪素化合物（例えば SiO_2 ）、ホウ素化合物（例えば B_2O_3 ）、ナトリウム化合物（例えば Na_2O ）、アルミニウム化合物（例えば Al_2O_3 ）、カルシウム化合物（例えば CaO ）、バリウム化合物（例えば BaO ）、カリウム化合物（例えば K_2O ）等で構成されるが、この組成物の中に酸化鉄（例えば Fe_2O_3 ）、酸化チタン（ TiO_2 ）等の遮光剤となる物質を添加して、着色性のアンプル、バイアルやプレフィルドシリンジに加工することにより得られる。例えば、このような着色性アンプル、バイアルやプレフィルドシリンジの容器において、0.2~0.8% 程度の酸化鉄（例えば Fe_2O_3 ）、0.5~4% 程度の酸化チタン（ TiO_2 ）のいずれか 1 種

または 0.5% 程度の酸化鉄（例えば Fe_2O_3 ）と 2.8% 程度の酸化チタン（ TiO_2 ）の 2 種を含有するものであればよい。

【0011】また被覆材としては、まずフィルム等の被覆剤が本発明の波長 350nm の透過率が 10% 以下であるものを選択する。これらのフィルムは例えばポリ塩化ビニル、ポリプロピレン等のフィルムを多層にすることにより、またはインクを配合することにより、その目的とする遮光性能を有している。これらのフィルムをラベルとしてアンプル、バイアルまたはプレフィルドシリンジ等に巻き付けて被覆することにより波長 350nm の透過率が 10% 以下である被覆剤で被覆されたアンプル、バイアルまたはシリンジ等の容器として調整できる。

【0012】このようにして得られる波長 350nm の光の透過率が 10% 以下である容器において、例えば波長 600nm の透過率が図 1、図 3 および図 4 に示す通り 50% 以上であるものは内容物を肉眼的に確認できることから、より好ましい形態として実施でき、このような容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤は、光安定性の良好なものとして提供できる。

【0013】

【実施例】以下に実施例、対照例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0014】

【実施例 1】特開平 6-340659 号公報に記載の方法により得られた塩酸ファスジル 30g、及び塩化ナトリウム 16g を 2000ml の水に溶解し、除菌ろ過して塩酸ファスジル注射用水溶液 2000ml を調製した。これを、ガラス容器重量に対して酸化鉄（ Fe_2O_3 ）0.5%、酸化チタン（ TiO_2 ）2.8% を含有した 2ml 用ガラスアンプルに 2ml ずつ充填、溶封し、本発明の塩酸ファスジル水溶液注射剤を 500 アンプル製造した。

【0015】なお、このアンプルの光透過性曲線を波長 200~700nm にて調査した結果図 1 に示す通りであって、波長 350nm の透過率は 4% であった。

【0016】

【対照例 1】実施例 1 で調製した塩酸ファスジル注射用水溶液を、波長 350nm の透過率が約 80% であった透明な 2ml ガラスアンプル（このアンプルの光透過性

曲線を図 2 に示した）に 2ml ずつ充填、溶封し、本発明以外の塩酸ファスジル水溶液注射剤を 100 アンプル製造した。

【0017】

【実施例 2】塩酸ファスジル 9g、及び塩化ナトリウム 4.8g を 600ml の水に溶解し、除菌ろ過して塩酸ファスジル注射用水溶液 600ml を調製した。これをシリンジ胴部がガラス製の 2ml アルテ社製シリンジに 2ml ずつ充填し、塩酸ファスジルのプレフィルドシリンジ（あらかじめ薬液を充填したシリンジのキット製品）を 200 本製造した。

【0018】この塩酸ファスジルのプレフィルドシリンジの胴部に、住友ベークライト製塩化ビニル製フィルム A（透明、厚さ 200 μm ；光透過性曲線を図 3 に示した）及び B（薄いオレンジ色に着色、厚さ 200 μm ；光透過性曲線を図 4 に示した）を巻き付け、本発明の塩酸ファスジル水溶液注射剤のプレフィルドシリンジ A（シリンジ A という）及び塩酸ファスジル水溶液注射剤のプレフィルドシリンジ B（シリンジ B という）を各 30 本ずつ製造した。

【0019】なお、このフィルム A の光透過率は図 3 の結果から波長 350nm の透過率は 0% であった。また、フィルム B の光透過率は図 4 の結果から波長 350nm の透過率も 0% であった。

【0020】

【対照例 2】実施例 2 で調製した塩酸ファスジルのプレフィルドシリンジに、実施例 2 のようなフィルムを巻き付けないものを 30 本別に製造した。なお、このシリンジのガラス胴部の光透過性曲線を図 5 に示すもので、その結果、波長 350nm の透過率は約 70% であった。

【0021】

【試験例】実施例 1 及び実施例 2 で製造した本発明の塩酸ファスジル注射剤と、本発明の要件を満たさない対照例 1 及び対照例 2 の塩酸ファスジル注射剤について、塩酸ファスジルの光安定性を試験した。各注射剤に蛍光灯の 3000Lux の照度の光を 90 万 Lux \cdot hr（照度 \times 時間）及び 120 万 Lux \cdot hr 照射した後の内容液の着色度合いを示す波長 400nm の透過率を測定した結果を下記表 1（内容液の波長 400nm の透過率（%））に示した。

【0022】

【表 1】

試験注射剤		90万Lux・hr	120万Lux・hr
実施例 1	アンプル剤	100.2	100.3
実施例 2	シリンジ A	100.5	100.5
	シリンジ B	100.5	100.4
対照例 1	アンプル剤	72.2	68.4
対照例 2	シリンジ	79.6	78.0

【0023】なお試験条件は以下の通りである。

- ・試験器：ナガノ科学製光試験器
- ・光照射条件：蛍光灯3000Lux
- ・温度条件：25℃の一定温度

その結果、対照例は1、2ともに内容液が薄い褐色に変化したが、本発明の実施例1、2の注射剤は、120万Lux・hr照射した後も変化なかった。

【0024】このことから、塩酸ファスジル注射用水溶液は波長350nmの光の透過率が10%以下、好ましくは5%以下である容器に充填することにより安定化し得たものである。

【0025】

【発明の効果】以上の結果から、波長350nmの光の透過率が10%以下である容器に充填した塩酸ファスジル水溶液注射剤は、120万Lux・hr（3000Luxの光を連続400時間照射）の光に対しても塩酸フ

ァスジル注射用水溶液の変化を防止でき、安定化された塩酸ファスジル注射剤を得ることができた。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、酸化鉄、酸化チタンを含有したガラスアンプルの光透過性曲線を示す。

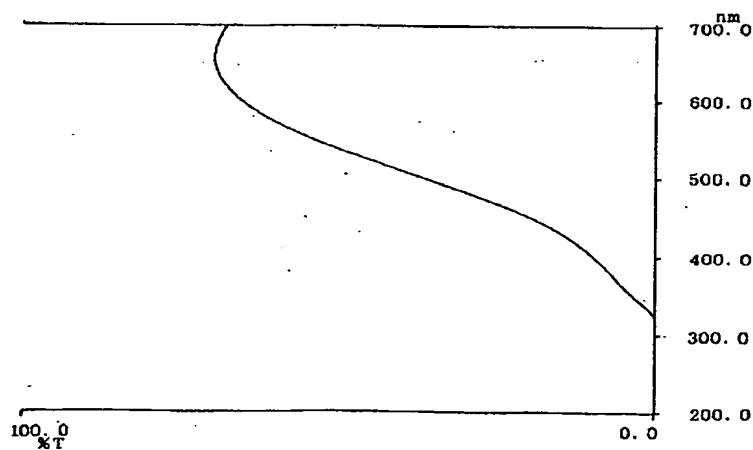
【図2】図2は、対照例1で用いた透明な2mlガラスアンプルの光透過性曲線を示す。

【図3】図3は、住友ベークライト製塩化ビニル製フィルムA（透明、厚さ200μm）の光透過性曲線を示す。

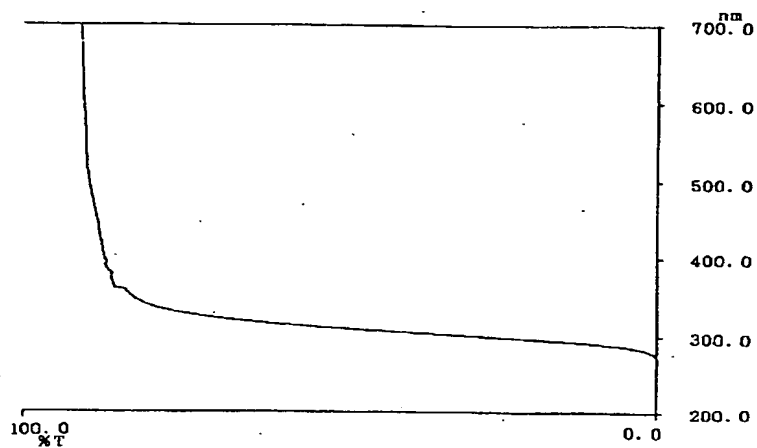
【図4】図4は、住友ベークライト製塩化ビニル製フィルムB（薄いオレンジ色に着色、厚さ200μm）の光透過性曲線を示す。

【図5】図5は、フィルムを巻き付けないアルテ社製シリンジの光透過性曲線を示す。

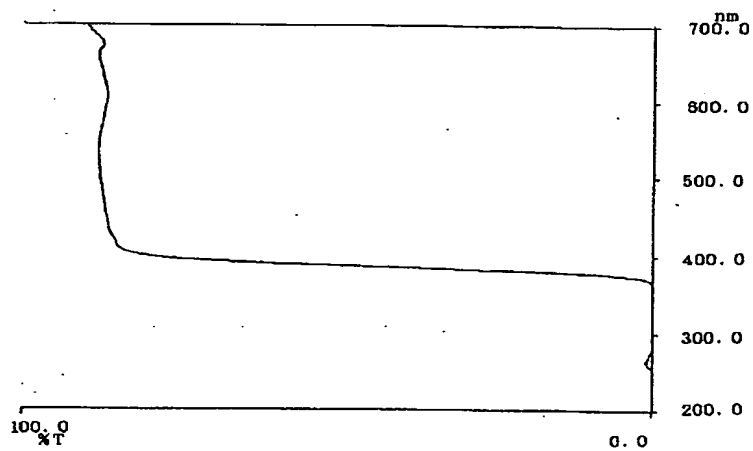
【図1】



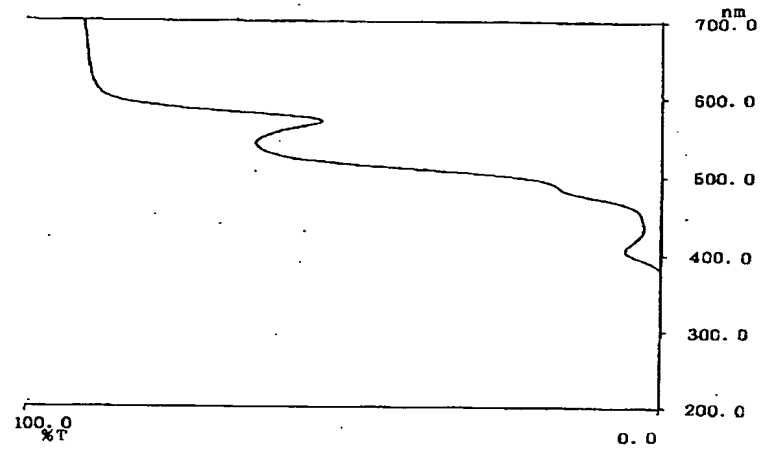
【図2】



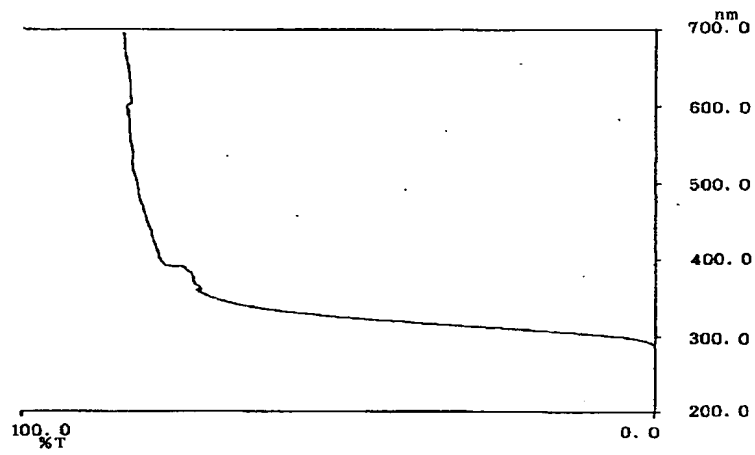
【図3】



【図 4】



【図 5】



**Translation of parts cited in the International Search
Report regarding the document (3), i.e. JP 9-24085 A**

<Claim 1>

[Claim 1]

A fasudil hydrochloride aqueous solution injection filled in a container having a transmittance of light having a wavelength of 350 nm of not more than 10 %.

<Paragraph Nos. [0004] to [0005] and [0012]>

[0004]

[Problems that the Invention is to Solve]

However, it has become clear that such an ampule of fasudil hydrochloride is inferior in light stability and a content liquid gradually changes brownish by sunlight and further light of about 3,000 luxes of a fluorescent lamp. In order to prevent such a change due to the light, it may be thought to accommodate the ampule of fasudil hydrochloride in a container through which light does not transmit at all and to put it on the market. However, since the manufacturing thereof takes a lot of time and increases the costs and the contents are not seen at all, it hinders the product inspection and the confirmation of the content by a user.

[0005]

Then, in order to provide a product which is able to secure the stability of the fasudil hydrochloride aqueous solution injection against light and further to confirm a content liquid or the like, the present inventors made extensive and intensive investigations.

[0012]

In the thus obtained container having a transmittance of light having a wavelength of 350 nm of not more than 10 %, for example, the content having a transmittance of 50 % or more at a wavelength of 600 nm as shown in Fig. 1, Fig. 3 and Fig. 4 by the naked eye can be confirmed, and therefore, such a

container can be practiced as a more preferred configuration. The fasudil hydrochloride aqueous solution injection filled in such a container can be provided as one having good light stability.

Fig.1

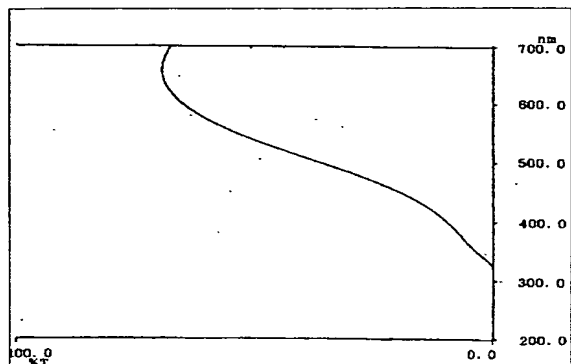


Fig.3

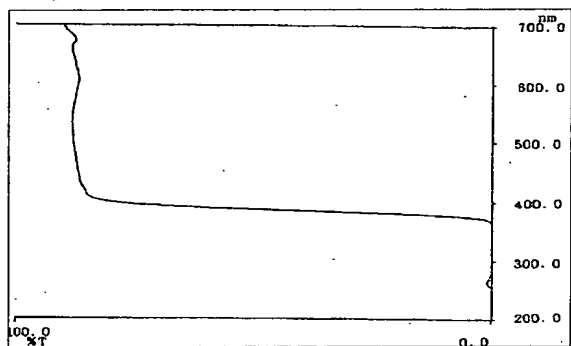
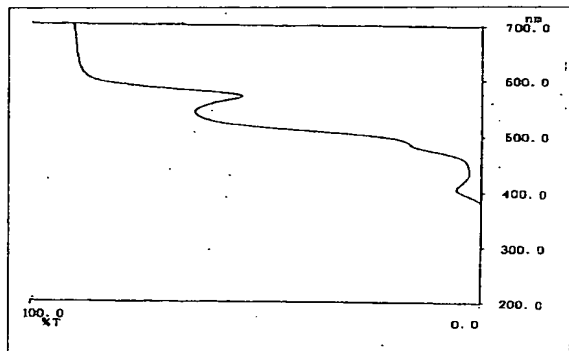


Fig. 4



document (4) のリストです.

L2 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on
STN

AN 1983-731214 [32] WPINDEX

DNC C1983-075058 [21]

TI Soft capsule for drug unstable to light - consists of gelatin which has
been stained and then dehydrated

DC A96; B07

IN ITO N; MURAKAMI T; OE M; OKIMOTO M

PA (TEIS-N) TEISAN SEIYAKU KK

CYC 1

PI JP 58109415 A 19830629 (198332)* JA 5[0]

<--

JP 60059205 B 19851224 (198604) JA

ADT JP 58109415 A ***JP 1981-109415 19811224*** ; JP 58109415 A ***JP***

*** 1981-208121 19811224*** ; JP 60059205 B JP 1981-208121 19811224

PRAI JP 1981-109415 19811224

IC IC A61K009-48

AB JP 58109415 A UPAB: 20050421

A soft capsule (I) includes a drug (II) which is unstable to light. (I) is based on gelatin (III). The outer surface of membrane of (I) is stained. A soft capsule based on gelatin is stained with a soln. of a dye (IV) in a mixed solvent of an alcohol (V) and water. The stained soft capsule is dehydrated with anhydrous organic solvent (VI) and dried to prepare (I). (III) is combined with a plasticiser such as glycerin and sorbitol to form a gelatin sheet (VII). (II) is interposed between two sheets of (VII) and moulded into a spherical, elliptic or cylindrical capsule. (VII) may contain an opacifying agent such as titanium dioxide and iron oxide or a preservative such as p-aminobenzoic acid, which is homogeneously mixed into (VII). (IV) absorbs light with wavelength which can decompose (II), for example, 250-460 nm in the case of nifedipine. (V) is mono- or poly-hydric alcohol such as methanol, propanol, ethylene glycol and glycerin, most pref. ethanol. The outer surface of membrane of (I) to be stained has a thickness of at most 100 microns from the outermost surface. (VI) is mono- or poly-hydric alcohol, pref. polyethylene glycol. In further detail the decompns. and deterioration of (II) are prevented. (I) is handy to carry. (I) is administered orally and the pharmacological effect of (II) is rapidly demonstrated.

MC CPI: A03-C01; A12-V01; B04-B04A; B04-D02; B07-D04; B12-M06; B12-M11

START LOCAL KERMIT RECEIVE PROCESS

BINARY DATA HAS BEEN DOWNLOADED TO MULTIPLE FILES 'IMAGE_{nnn}.TIF'